

Chronische Lymphatische Leukämie (CLL)

Prof. Dr. Jan Dürig, Universitätsmedizin Essen, Klinik für Innere Medizin, St. Josef Krankenhaus Werden, Propsteistr. 2, 45239 Essen, E-Mail jan.duerig@sjk.uk-essen.de

[Erläuterungen zu Fachbegriffen und Abkürzungen siehe Textende]

Häufigkeit und Verbreitung

Die chronische lymphatische Leukämie (CLL) tritt mit zunehmendem Alter häufiger auf. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei über 70 Jahren. Es handelt sich also überwiegend um eine Erkrankung des älteren Menschen. Insgesamt erkranken in Deutschland jedes Jahr etwa 3.000 Männer und 2.000 Frauen neu an einer CLL. Etwa 1.000 Männer und 850 Frauen sterben pro Jahr in Deutschland an den Folgen der Erkrankung.

Diagnostik

Wenn der Verdacht besteht, dass ein Patient eine CLL hat, wird zunächst ein Blutaussstrich durchgeführt. Normalerweise sind im Blutaussstrich unterschiedliche weiße Blutkörperchen (Leukozyten) zu erkennen, d.h. neben den Lymphozyten auch Granulozyten und Monozyten. Bei der CLL sieht man fast nur Lymphozyten.

Wenn ein Patient etwa 70 Jahre alt ist und eine Leukozytenzahl von ca. 20.000/µl aufweist, kann man allein mit dieser einfachen Untersuchung schon mit relativ hoher Wahrscheinlichkeit sagen, dass eine CLL vorliegt. Da dieser Befund aber auch bei anderen verwandten Erkrankungen vorkommen kann, ist es erforderlich, weitere spezielle Untersuchungen durchzuführen. Die Leukämiezellen bei einer CLL weisen auf der Zelloberfläche ein ganz bestimmtes Muster an Strukturen (Antigenen) auf, die mithilfe moderner spezialisierter Labormethoden nachgewiesen werden können. So sind sie eindeutig als reife B-Zellen zu erkennen, die alle von einer einzelnen Zelle abstammen, d.h. sie sind „klonal“ (Klonalität ist ein typisches Merkmal für Krebserkrankungen). Wenn mehr als 5000 solcher klonaler Zellen pro Mikroliter Blut nachweisbar sind, spricht man definitionsgemäß von einer CLL.

Im Rahmen der Diagnostik findet außerdem eine körperliche Untersuchung statt. Die Lymphknoten werden abgetastet und es wird geprüft, ob Milz und Leber vergrößert sind. Zudem wird erfasst,

ob relevante Begleiterkrankungen vorliegen, da dies Konsequenzen für die Therapieentscheidung hat. Insbesondere die Funktion von Herz, Nieren und Lunge spielt in dem Zusammenhang eine Rolle.

Im Blut werden zudem Infekt- und Immunwerte untersucht. An bildgebender Diagnostik werden eine Ultraschall-Untersuchung des Bauchraums sowie eine Röntgen-Untersuchung des Brustkorbs durchgeführt. CT-Untersuchungen sind in der Regel im Rahmen der Diagnosestellung und auch zur Routinekontrolle nicht erforderlich. Sinnvoll ist eine CT-Untersuchung aber dann, wenn ein unklarer Befund vorliegt, der weiter abgeklärt werden muss oder im Rahmen von Therapiestudien. Auch eine Lymphknotenbiopsie und eine Knochenmarkuntersuchung sind im Regelfall entbehrlich. Es gibt aber manchmal Situationen, in denen es nicht einfach ist, eine eindeutige Diagnose zu stellen. Dann kommen diese Untersuchungen ergänzend zum Einsatz.

Ursachen

Die Frage nach der Ursache lässt sich im konkreten Einzelfall oft nicht eindeutig beantworten. Einer der Hauptrisikofaktoren für das Auftreten einer CLL ist das Alter.

Für die Infektabwehr ist es erforderlich, dass sich Zellen des Immunsystems teilen. Dabei kann es zu Fehlern im Erbgut dieser Zellen kommen, die sich mit zunehmendem Alter häufen.

Wenn man beruflich viel mit organischen Lösungsmitteln, wie z.B. Benzol, zu tun hatte, kann in seltenen Fällen eine CLL-Erkrankung entstehen. Unter Umständen ist eine Anerkennung als Berufskrankheit möglich.

Außerdem haben Verwandte ersten Grades von CLL-Patienten ein deutlich erhöhtes Risiko, an einer CLL zu erkranken. Das Risiko ist ca. 8,5-fach gegenüber der Normalbevölkerung erhöht.

Untersuchungen zur Früherkennung einer CLL bei Angehörigen sind aber dennoch nicht zu empfehlen, da sich keine therapeutischen Konsequenzen ergeben. Die Erkrankung gilt zum jetzigen Zeitpunkt als nicht heilbar. Man weiß nur früher, dass man die Erkrankung hat. Die Diagnose kann aber negative Auswirkungen, z.B. auf den Abschluss von Versicherungen, haben. Außerdem hat die Diagnosestellung erheblichen Einfluss auf das psychische Wohlbefinden.

Monoklonale B-Zell-Lymphozytose

Bei einer monoklonalen B-Zell-Lymphozytose (MBL) unbestimmter Signifikanz sind die klonalen B-Lymphozyten im Blut erhöht, liegen aber noch unter der Grenze von 5.000/ μ l. Es handelt sich also um eine Vorstufe der CLL. Eine MBL ist bei mehr als 5% der über 60-Jährigen in der Normalbevölkerung nachzuweisen und stellt damit eine relativ häufige **prämaligne** (nicht bösartige) Veränderung dar. Die Wahrscheinlichkeit für einen Übergang in eine behandlungsbedürftige CLL beträgt etwa 1% pro Jahr. Regelmäßige Verlaufskontrollen sind, abgesehen von wissenschaftlichen Fragestellungen, nicht nötig.

Symptome

Die meisten Patienten haben zum Zeitpunkt der Diagnosestellung keine oder nur diskret ausgeprägte Symptome. Oftmals ist es so, dass die erhöhte Leukozytenzahl bei einer Routineuntersuchung auffällt. Es handelt sich dann um einen Zufallsbefund. Häufig geben die Patienten allerdings auf Nachfrage eine leichte Fatigue-Symptomatik an, d.h. sie leiden unter Erschöpfung, Abgeschlagenheit und Leistungsminderung.

Wenn Beschwerden auftreten, resultieren diese insbesondere aus der Vermehrung und Anhäufung bösartiger Lymphozyten. Die Lymphknoten schwellen an. Auch eine Vergrößerung von Milz und Leber ist möglich. Einige Patienten klagen über Beschwerden wie Gewichtsabnahme, Nachtschweiß und Fieber (sog. B-Symptome).

Im Knochenmark führt der Befall mit Leukämiezellen dazu, dass die normale Blutbildung beeinträchtigt wird und insbesondere zu wenige rote Blutkörperchen und zu wenige Thrombozyten gebildet werden. Eine weitere Problematik, auch bei ansonsten beschwerdefreien Patienten, besteht darin, dass sich eine im Krankheitsverlauf zunehmende Immunschwäche entwickelt, in deren Folge vermehrt Infekte auftreten [siehe Abschnitt „Immunschwäche“, Seite 3].

Stadieneinteilung

1975 wurde in Frankreich die Binet-Klassifikation entwickelt. Für diese Einteilung sind lediglich eine körperliche Untersuchung und ein kleines Blutbild erforderlich.

Für die Binet-Klassifikation sind fünf verschiedene Regionen im Körper relevant, die von der CLL betroffen sein können: Halslymphknoten, Lymphknoten in den Achselhöhlen, Lymphknoten in den Leisten, Milz und Leber. In der Binet-Klassifikation gelten die Lymphknoten, die Milz und die Leber allerdings nur dann als vergrößert, wenn man sie entsprechend vergrößert tasten kann. Vergrößerungen, die mittels einer Ultraschalluntersuchung bestimmt werden, sind nicht zu berücksichtigen. Die meisten Patienten werden in einem frühen Stadium Binet A diagnostiziert, die wenigsten Patienten in einem fortgeschrittenen Stadium Binet C.

Tab.1 Stadieneinteilung der chronischen lymphatischen Leukämie nach Binet

Stadium	Beschreibung
A	Weniger als drei befallene Lymphknotenregionen, Hämoglobin mindestens 10 g/dl und Thrombozyten mindestens 100.000 pro Mikroliter
B	Drei oder mehr befallene Lymphknotenregionen, Hämoglobin mindestens 10 g/dl und Thrombozyten mindestens 100.000 pro Mikroliter
C	Hämoglobin niedriger als 10 g/dl oder Thrombozyten unter 100.000 pro Mikroliter unabhängig von der Zahl der befallenen Lymphknotenregionen

Wichtig ist die Klassifikation heute insbesondere für die Frage, ob mit einer Therapie begonnen werden sollte oder nicht. Mithilfe der Klassifikation können außerdem Patientenkollektive im Rahmen von Studien besser miteinander verglichen werden.

Verlauf unterschiedlich

Die CLL kann sehr unterschiedlich verlaufen. Ein gutes Drittel bis ca. die Hälfte aller Patienten, die im Stadium Binet A diagnostiziert werden, zeigt einen konstanten Verlauf. Sie werden nie einer CLL-Therapie bedürfen. Verläufe mit stabilen Blutwerten über mehr als 20 Jahre – z.B. 25.000 Leukozyten, Hämoglobin und Thrombozyten im Normbereich - sind bei diesen Patienten nicht ungewöhnlich. Manchmal verringert sich der Leukozyten-Wert sogar wieder, ganz ohne Behandlung. Ganz verschwinden wird die CLL allerdings auch bei diesen Patienten nicht.

Bei einem weiteren Drittel der Patienten schreitet die Erkrankung langsam fort. Wenn die Kriterien für Therapiebedürftigkeit erfüllt sind [siehe Abschnitt „Therapiebeginn“, Seite 4], wird eine Behandlung eingeleitet. Die Zeitspanne bis zum Eintritt von Therapiebedürftigkeit kann mehrere Jahre betragen.

In selteneren Fällen – bei etwas weniger als einem Drittel der Patienten – kann die CLL vom Diagnosezeitpunkt an schneller voranschreiten. Die Patienten haben möglicherweise bereits Nachtschweiß und Gewichtsverlust, obwohl sie formal noch im Stadium Binet A sind. Ihr Lymphozyten-Wert hat sich nach zwei bis drei Monaten ggf. verdoppelt. Diese Patienten haben eine aktive, aggressive Erkrankung und bedürfen frühzeitig einer Behandlung.

Kontrolluntersuchungen

Etwa alle drei bis sechs Monate werden Kontrolluntersuchungen durchgeführt. Wenn der Verlauf sehr stabil ist, kann ein jährlicher Rhythmus vereinbart werden. Wenn die Erkrankung hingegen eine hohe Dynamik aufweist, muss ggf. engmaschiger kontrolliert werden. Nach etwa zwei bis drei Jahren lässt sich relativ gut abschätzen, in welche Richtung sich die CLL entwickelt.

CLL-Risiko-Score und Biomarker

Mithilfe des Risiko-Scores CLL-IPI lässt sich bereits zum Zeitpunkt der Diagnose relativ gut voraussagen, welchen Verlauf die Erkrankung bei einem Patienten voraussichtlich nehmen wird.

Tab.2 Risiko-Score CLL-IPI

Ungünstige Prognosefaktoren	Punktwert
Deletion 17p und/oder TP53-Mutation	4
IGHV-Status unmutiert	2
Beta-2-Mikroglobulin >3,5 mg/l	2
Stadium Binet B/C	1
Alter >65 J	1

Risikogruppen	
Niedrig	0-1
Mittel	2-3
Hoch	4-6
Sehr Hoch	7-10

Die einzelnen Prognosefaktoren sind unterschiedlich gewichtet. Die mit Abstand höchste Gewichtung wurde der Deletion 17p zugeordnet (bzw. TP53-Mutation; das Tumorsuppressor-Gen TP53 befindet sich auf dem kurzen Arm (p) des Chromosoms 17). Patienten mit dieser Veränderung in den CLL-Zellen haben ein deutlich erhöhtes Risiko. Als weitere Faktoren berücksichtigt der CLL-IPI die Serumkonzentration des β 2-Mikroglobulins (krankheitsaktivitätsanzeigendes Eiweißmolekül), den Mutationsstatus der Immunglobulinschwerkettengene (IGHV), das Binet-Stadium und das Alter des Patienten.

Wenn sich ein Patient im Binet-Stadium A befindet, muss er nicht behandelt werden, unabhängig davon, ob er 0 oder 10 Punkte im CLL-Risiko-Score erreicht. Wenn eine Deletion 17p bzw. eine TP53-Mutation und/oder ein unmutierter IGHV-Status bei einem Patienten im

Stadium Binet A festgestellt wird, werden aber ggf. engmaschigere Kontrollen durchgeführt, da eine höhere Krankheitsdynamik zu erwarten ist.

In Einzelfällen kann eine Bestimmung des Risiko-Scores sinnvoll sein, wenn z.B. wichtige private oder berufliche Entscheidungen anstehen. Auch im Rahmen von wissenschaftlichen Untersuchungen macht eine Bestimmung des CLL-Risiko-Scores Sinn, um weitere Erkenntnisse zu den Prognosefaktoren gewinnen zu können.

Immunschwäche

Die Immunschwäche bei CLL ist zum einen darauf zurückzuführen, dass zu wenige normale B-Lymphozyten gebildet werden, die für die Antikörperproduktion zuständig sind. Neben einem Antikörpermangel kommt es bei der CLL aber auch zu einem T-Zell-Defekt. Zudem kann die Immunschwäche durch die Behandlung weiter verstärkt werden. Selbst mit den neuen Medikamenten [siehe Abschnitt „Neue Medikamente“, Seite 4] ist es nicht möglich, die Immunschwäche bei der CLL zu korrigieren.

Bereits im Stadium Binet A kann als typische Komplikation eine bakterielle Infektion, wie z.B. eine Lungenentzündung auftreten. Bei Infektzeichen, wie z.B. Fieber, müssen sich CLL-Patienten umgehend in ärztliche Behandlung begeben. Es muss dann häufig frühzeitig eine antibiotische Behandlung eingeleitet werden. Unter normalen Umständen wäre dies nicht erforderlich, aber wenn als Grunderkrankung eine CLL diagnostiziert wurde, muss entsprechend gehandelt werden.

Eine weitere wichtige Schutzmaßnahme für CLL-Patienten ist die Grippeimpfung. Auch wenn die Effektivität aufgrund des gestörten Immunsystems bei der CLL reduziert ist, baut sich bei den meisten Patienten ein gewisser Schutz gegen Grippeviren auf. Damit verringert sich die Wahrscheinlichkeit, an einer Grippe zu erkranken und Komplikationen zu erleiden. Es wird empfohlen, die Impfung vor Beginn einer CLL-spezifischen Therapie durchzuführen. Es handelt sich bei der Grippeimpfung um einen Totimpfstoff, der auch bei Immunschwäche verabreicht werden kann. Lebendimpfungen dürfen hingegen bei einer Immunschwäche nicht erfolgen. Außerdem sollten sich CLL-Patienten gegen Pneumokokken impfen lassen, wozu ebenfalls ein Totimpfstoff verwendet wird. Auch die Impfung gegen Covid-19 ist bei CLL-Patienten und ihren Angehörigen eine sehr sinnvolle Maßnahme zum Schutz vor einem schweren Verlauf dieser Infektion. Die Einhaltung allgemeiner Schutzmaßnahmen (AHA-Regeln) wird weiterhin zusätzlich dringend empfohlen. Bei einer Fernreise kann es sinnvoll

sein, ein Antibiotikum für alle Fälle mit dabei zu haben.

Was Patienten zu einem günstigen Verlauf beitragen können:

- Grippeimpfung
- Pneumokokkenimpfung
- Covid-19-Impfung
- Sport und Bewegung
- Gesunde Ernährung

Immunglobuline

Eine Behandlung mit Immunglobulinen, also eine Antikörper-Ersatztherapie, kommt in Betracht, wenn CLL-Patienten zusätzlich zum nachgewiesenen Antikörpermangel häufige, schwere Infekte haben. In der Praxis wird oftmals so vorgegangen, dass Patienten mit einem Immunglobulin-Mangel, die in der kalten Jahreszeit wiederholt antibiotikapflichtige Atemwegsinfekte haben, von Oktober bis April eine Antikörper-Ersatztherapie bekommen. Die Immunglobuline werden in der Regel einmal alle vier Wochen über drei bis vier Stunden ambulant intravenös verabreicht.

Keine Behandlung im Stadium Binet A

Außerhalb von Studien sollen CLL-Patienten im Stadium Binet A nicht behandelt werden. Viele Patienten sind zunächst erstaunt, dass sie keine Behandlung bekommen. Diesbezüglich unterscheidet sich die CLL sehr von anderen Krebserkrankungen. Der Verlauf der Erkrankung ist oftmals so schleichend, dass zeitlebens keine Behandlung notwendig ist. Jede Behandlung kann aber mit Nebenwirkungen einhergehen. Dazu kommt, dass die Erkrankung trotz Behandlung in den meisten Fällen zurückkehrt und dann unter Umständen sogar aggressiver verläuft als zuvor. Es können sich Resistenzen ausbilden und die Intervalle zwischen den Rückfällen werden kürzer. Ein wichtiges Prinzip bei der CLL ist daher, nicht unnötig früh mit einer Therapie anzufangen.

Therapiebeginn

Behandelt wird erst, wenn CLL-bedingte Probleme auftreten. Die Lymphknoten können stark vergrößert sein und auf andere Strukturen drücken, wie z.B. Nerven. Einige Patienten haben ausgeprägte B-Symptome. Ein Grund, mit der Therapie anzufangen, besteht insbesondere dann, wenn eine funktionell relevante Störung der normalen Blutbildung eintritt. Dies ist der Fall, wenn im Blutbild ein Absinken des Hämoglobinwerts unter 10 g/dl und/oder ein Thrombozytenabfall unter 100.000/ μ l festzustellen ist, was einen Übergang in ein Stadium Binet C definiert [siehe Abschnitt „Stadieneinteilung“, Seite 2]. Ein erniedrigter Hämoglobinwert oder ein erniedrigter Thrombozytenwert kann bei der CLL aber auch damit zusammenhängen, dass sich das eigene

Immunsystem gegen die roten Blutkörperchen bzw. die Thrombozyten richtet. Diese Autoimmunstörungen werden zunächst mit Kortikosteroiden behandelt. Wenn diese Behandlung nicht ausreichend ist, besteht ebenfalls ein Grund, mit einer CLL-spezifischen Therapie zu beginnen. Schließlich wird darauf geachtet, wie schnell sich die Lymphozyten verdoppeln. Eine Lymphozyten-Verdopplungszeit von weniger als 6 Monaten (bei einem Ausgangswert von mindestens 30.000/ μ l), ist ein Marker, aus dem sich gewisse Rückschlüsse für den weiteren, kurzfristigen Krankheitsverlauf ableiten lassen. Wenn es allerdings dem Patienten ansonsten gut geht, ist eine kurze Lymphozyten-Verdopplungszeit noch kein ausreichender Grund, um mit einer Behandlung zu beginnen. Auch eine stark erhöhte Leukozytenzahl von z.B. mehr als 100.000/ μ l ist explizit nicht ausschlaggebend für den Therapiebeginn, sofern keine damit zusammenhängenden Beschwerden oder Komplikationen auftreten. Eine Infektneigung ist ebenfalls kein Grund, um mit einer Therapie anzufangen.

Planung und Durchführung der Therapie

Für die Planung der Therapie ist eine aktuelle Beurteilung des **genetischen Risikoprofils (Deletion 17p und/oder TP53-Mutation, IGHV-Status)** erforderlich. Für die Wahl der Substanzen spielen außerdem das **Alter und die Fitness**, also Begleiterkrankungen und Belastbarkeit, sowie die Lebenssituation und Präferenzen des Patienten eine wichtige Rolle. Die Fitness kann mithilfe eines Scores, der sog. „Cumulative Illness Rating Scale“ (CIRS), abgeschätzt werden.

Die Behandlung der CLL wurde in den letzten Jahren durch die Etablierung neuer zielgerichteter Therapiekonzepte revolutioniert. Die über lange Zeit routinemäßig angewendete Chemo-(immun)therapie hat sich in mehreren großen randomisierten Studien hinsichtlich Ansprechrate, krankheitsfreiem Überleben und Gesamtüberleben als unterlegen gegenüber den neuen Substanzen erwiesen und sollte daher nur noch in Ausnahmefällen (s.u.) eingesetzt werden.

Neue Medikamente

In den letzten Jahren sind für die CLL vier neue Medikamente zugelassen worden, die als Tablette eingenommen werden. Es handelt sich nicht um Chemotherapie im engeren Sinne. Ibrutinib, Acalabrutinib und Idelalisib sind Medikamente, die Signalwege in den B-Lymphozyten hemmen. Wachstumsimpulse werden dadurch unterbrochen. Venetoclax blockiert das Molekül BCL2, das für das verlängerte Überleben der

CLL-Zellen verantwortlich ist. Vor allem Ibrutinib hat die CLL-Therapie deutlich verändert. Idelalisib ist mit mehr Nebenwirkungen behaftet. Auf dieses Medikament wird daher zurückgegriffen, wenn Ibrutinib, Acalabrutinib und Venetoclax aus anderen Gründen nicht infrage kommen. Eine Besonderheit bei der Behandlung mit den BTK-Hemmern Ibrutinib und Acalabrutinib besteht darin, dass die Lymphozyten im Blut – anders als bei einer Chemoimmuntherapie – zunächst nicht abnehmen, sondern sogar deutlich ansteigen. Das liegt daran, dass die Zellen aus ihrer „Verankerung“ im lymphatischen Gewebe gelöst und ins Blut ausgeschwemmt werden. Es entsteht der Eindruck, dass die Krankheitsaktivität weiter zunimmt. Aber das Gegenteil ist der Fall: Die Zellen sterben im Blut allmählich ab. Gleichzeitig werden Lymphknoten, Milz und Leber kleiner.

Einige Patienten entwickeln unter Ibrutinib eine Resistenz auf das Medikament. Überwiegend handelt es sich bei diesen Patienten um Hochrisiko-Patienten, die eine Deletion 17p bzw. TP53-Mutation aufweisen. Dass eine Ibrutinib-Therapie aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen werden muss, ist häufiger. Ungefähr 20-30% der Patienten können aus diesem Grund nicht auf Dauer mit Ibrutinib behandelt werden. Das Auftreten von Nebenwirkungen kann von Patient zu Patient sehr unterschiedlich sein. Unter Ibrutinib können sich Herzrhythmusstörungen entwickeln. Einige Patienten bekommen Blutungen, Bluthochdruck, Gelenkbeschwerden oder schmerzhaft Hautveränderungen. Insbesondere die kardialen Nebenwirkungen scheinen bei Acalabrutinib etwas weniger häufig aufzutreten. Unter Idelalisib können schwere Darmentzündungen oder andere Autoimmunkomplikationen auftreten. Die Darmentzündungen können mit häufigem, blutigem Stuhlgang und starkem Gewichtsverlust einhergehen. Es gibt aber auch Patienten, die Idelalisib über längere Zeit gut vertragen. Dann ist die Wahrscheinlichkeit gering, dass sich im weiteren Verlauf noch schwere Nebenwirkungen entwickeln. Eine typische, schwere Nebenwirkung von Venetoclax ist das sog. Tumorlyse-Syndrom. Dabei kommt es aufgrund eines massiven Absterbens von Tumorzellen zu einer Überschwemmung des Körpers mit freigesetzten Zellbestandteilen.

Erstlinientherapie

1. Fitte Patienten ohne wesentliche Begleiterkrankungen mit einem mutierten IGHV-Status

Bei jungen, fitten Patienten (< 65 Jahre) ohne Begleiterkrankungen **und** mit einem mutierten IGHV-Status **kann** bei über 50% der Fälle mithilfe einer konventionellen, relativ nebenwirkungs-

reichen ambulanten Chemoimmuntherapie nach dem FCR-Protokoll (Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab) über einen Zeitraum von insgesamt 6 Monaten ein Langzeitsprechen von über 10 Jahren erzielt werden. Bei fitten Patienten > 65 Jahre **und** einem mutierten IGHV-Status **kann** eine Chemoimmuntherapie mit Bendamustin und Rituximab (BR) erwogen werden. Bis vor einigen Jahren war dieses Protokoll die häufigste Therapieform bei CLL-Patienten in Deutschland. Die Wirksamkeit dieser Therapie ist jedoch deutlich schlechter als von FCR (kein Langzeitsprechen > 10 Jahre). Fitte Patienten ohne wesentliche Begleiterkrankungen mit einem mutierten IGHV-Status stellen eine verhältnismäßig kleine Subgruppe der behandlungsbedürftigen Patienten dar.

2. Patienten mit Risikofaktoren

Die Überlegenheit der neuen Substanzen gegenüber der konventionellen Chemoimmuntherapie zeigt sich besonders bei Patienten mit genetischen Risikofaktoren [siehe Abschnitt „Planung und Durchführung der Therapie“, Seite 4], wengleich die schlechtere Prognose bei Deletion 17p/TP53-Mutation und unmutiertem IGHV-Status nicht vollständig aufgehoben wird. Die Chemoimmuntherapie sollte daher bei Patienten mit genetischen Risikofaktoren nicht mehr verwendet werden. Patienten mit einem **unmutierten IGHV-Status und/oder Deletion 17p/TP53-Mutation** sollten vielmehr mit einem BTK-Hemmer, wie z.B. Ibrutinib oder Acalabrutinib, oder mit dem BCL-2-Inhibitor Venetoclax behandelt werden. Bei Patienten, die Unverträglichkeiten gegenüber den genannten Substanzen aufweisen, kann alternativ der PI3K-Hemmer Idelalisib in Kombination mit Rituximab eingesetzt werden.

Die in diesem Abschnitt beschriebenen Patienten machen den größten Teil der primär behandlungsbedürftigen Menschen mit CLL aus.

3. Patienten mit Begleiterkrankungen

In Analogie zu dem unter 1.) beschriebenen Vorgehen stellt eine nebenwirkungsarme sechsmonatige Chemoimmuntherapie unter Verwendung von Chlorambucil und dem Rituximab-Nachfolgepräparat Obinutuzumab eine Option für die kleine Subgruppe älterer unfitter Patienten **ohne** Risikofaktoren dar (IGHV mutiert, keine Deletion 17p/TP53-Aberration). Aktuelle randomisierte Studien zeigen allerdings, dass die neuen Substanzen bei vergleichbarer Nebenwirkungsrate deutlich besser wirksam sind und damit zunehmend zur bevorzugten Option in der Erstlinienbehandlung von Patienten

ten mit vielen und/oder schweren Begleiterkrankungen werden.

Erwägungen zur Therapieauswahl

Die Einführung der neuen zielgerichteten Substanzen stellt, wie oben ausgeführt, einen bedeutenden Fortschritt für die Therapie der CLL dar. Nach internationaler Expertenmeinung ist die Wirksamkeit der gegen BTK (Ibrutinib, Acalabrutinib) bzw. BCL-2 (Venetoclax) gerichteten spezifischen Hemmstoffe vergleichbar. Die Auswahl der Arzneimittel orientiert sich daher unter anderem an den Begleiterkrankungen und der entsprechend notwendigen Begleitmedikation sowie an den zu erwartenden substanzspezifischen Nebenwirkungen (s.o.). Ibrutinib sollte zum Beispiel nicht zum Einsatz kommen, wenn der Patient bereits mit Blutverdünnern wie etwa Phenprocoumon (Marcumar®) behandelt wird. Es kann sonst zu schweren Blutungen kommen.

Des Weiteren sind die Wünsche und Erwartungen des Patienten von großer Bedeutung bei der Therapieplanung. So spielen zum Beispiel die berufliche Situation und das soziale Umfeld eine Rolle. Für eine Chemoimmuntherapie muss man relativ häufig in die Ambulanz oder in die Praxis kommen. Es gibt Patienten, die das nicht wollen oder nicht können, zum Beispiel Patienten, die im Beruf sehr eingebunden sind oder sich um pflegebedürftige Angehörige kümmern müssen. Diese Patienten ziehen oft eine Tablettentherapie vor, die einfach durchgeführt werden kann.

Andere Patienten entscheiden sich sogar ganz bewusst für eine Chemoimmuntherapie, da diese Therapie nach ca. einem halben Jahr beendet ist und man dann erst einmal wieder „seine Ruhe hat“. Die Tablettentherapie mit BTK-Hemmern (Ibrutinib, Acalabrutinib) ist im Unterschied dazu auf Dauer angelegt, erfolgt also in der Regel über viele Jahre, d.h. solange sie wirkt und verträglich ist. Die Kombinationstherapie aus Venetoclax und Obinutuzumab ist ähnlich wie die Chemoimmuntherapie zeitlich begrenzt, wobei die Antikörpergabe über 6 Monate erfolgt und die Gesamttherapiedauer 12 Monate beträgt.

Antivirale Prophylaxe

Wenn ein Patient schon einmal eine Hepatitis B hatte, kann diese unter der Behandlung, insbesondere mit Antikörpern wie Rituximab oder Obinutuzumab, erneut Probleme bis hin zu einem rasch tödlich verlaufenden Leberversagen verursachen. Dem Patienten ist es möglicherweise nicht bewusst, dass er schon einmal eine Hepatitis B durchgemacht hat. Daher muss auf jeden Fall ein Test auf Hepatitis B erfolgen, bevor mit der Therapie begonnen wird. Im Fall einer serologisch und/oder molekularbiologisch nachgewiesenen aktiven oder abgelaufenen Hepatitis-

B-Infektion muss vorbeugend antiviral, z.B. mit Lamivudin oder Entecavir, behandelt werden. Ggf. ist eine interdisziplinäre Betreuung zusammen mit einem Hepatologen zu empfehlen. Die antivirale Prophylaxe sollte mindestens bis ein Jahr nach Abschluss der Therapie fortgeführt werden.

Rückfall

Ähnlich wie zum Zeitpunkt der Erstdiagnose gilt, dass auch bei einem Rückfall nicht der erneute Anstieg der CLL-Zellen im peripheren Blut oder neu aufgetretene Lymphknotenschwellungen, sondern durch die Erkrankung bedingte Organkomplikationen oder Beschwerden eine Wiederaufnahme der Therapie rechtfertigen. Falls ein Rückfall später als 3 Jahre nach der Primärbehandlung auftritt, kann die Erstlinientherapie in der Regel wiederholt werden. Bei einer Ansprechdauer von unter 3 Jahren sollte eine zielgerichtete (Kombinations)therapie zum Einsatz kommen. Die Therapieentscheidung richtet sich nach den in der Erstlinientherapie verwendeten Substanzen, der Fitness des Patienten und dem Vorliegen einer Deletion 17p/TP53-Mutation.

Detaillierte Informationen zu den Therapieempfehlungen bei CLL finden sich in der CLL-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) unter www.dgho-onkopedia.de

Studien

Eine Übersicht über die aktuell in Deutschland aktiven Studien findet sich auf der Website der Deutschen CLL Studiengruppe unter:

<https://www.dcllsg.de/studie/rekrutierend.php>

Als wichtige Beispiele werden die folgenden Studien aufgeführt:

CLL-Frail-Studie

Eine prospektive, multizentrische Phase-II-Studie mit Acalabrutinib bei sehr alten (≥ 80 Jahre) oder gebrechlichen CLL-Patienten

CLL17-Studie

Eine prospektive, randomisierte, unverblindete, multizentrische Phase-III-Studie zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit einer Ibrutinib-Monotherapie gegen eine zeitlich begrenzte Therapie mit Venetoclax plus Obinutuzumab oder Ibrutinib plus Venetoclax bei Patienten mit bislang unbehandelter chronisch lymphatischer Leukämie (CLL)

CLL-RT1-Studie

Eine prospektive, unverblindete, multizentrische Phase-II-Studie zur Evaluation der Effektivität und Sicherheit von Zanubrutinib (BGB-3111), einem BTK-Hemmer, in Verbindung mit Tisle-

lizumab (BGB-A317), einem PD-1-Hemmer, zur Behandlung von Patienten mit einer Richter-Transformation

Erläuterungen zu Fachwörtern und Abkürzungen:

BCL2: B Cell Lymphoma 2; ein Protein, das bei der Regulation des programmierten Zelltodes eine Rolle spielt

Beta-2-Mikroglobulin: Serummarker, insbesondere bei CLL und Myelom, der mit der Aktivität der Erkrankung korreliert.

Biomarker: biologisches Merkmal, das im Blut oder in Gewebeproben gemessen und bewertet werden kann.

B-Lymphozyten: B-Zellen; bestimmte weiße Blutkörperchen, die für die Antikörperbildung zuständig sind

B-Symptome: unerklärliches Fieber $>38^{\circ}\text{C}$, massiver Nachtschweiß, ungewollter Gewichtsverlust $>10\%$ des Körpergewichts innerhalb von 6 Monaten

BTK: Bruton'sche Tyrosin-Kinase. Dieses Enzym spielt innerhalb der B-Lymphozyten eine zentrale Rolle bei der Signalübertragung.

Chemoimmuntherapie: Behandlung mit Chemotherapie in Kombination mit einem Antikörper, z.B.:

FCR: Fludarabin, Cyclophosphamid, Rituximab

BR: Bendamustin, Rituximab

Clb-O: Chlorambucil, Obinutuzumab

Chromosom: Träger des Erbguts

Deletion: Verlust eines Teils eines Chromosoms, z.B. am langen Arm (q) oder am kurzen Arm (p)

dl: Deziliter (100ml)

Fatigue (franz.), ausgesprochen „Fatigek“: Müdigkeit, schwere Erschöpfung

Granulozyten: bestimmte weiße Blutkörperchen, die v.a. Bakterien und Pilze bekämpfen

Hämoglobin: roter Blutfarbstoff

IGHV: Immunglobulinschwerkettengene; diese können mutiert oder unmutiert sein

Immunglobuline: Antikörper

Klon: Gesamtheit der Zellen, die alle von einer einzigen Mutterzelle abstammen und somit alle die gleichen Eigenschaften besitzen

Leukozyten: weiße Blutkörperchen, dazu gehören Lymphozyten, Granulozyten, Monozyten

Lymphozyten: bestimmte weiße Blutkörperchen, unterschieden werden B- und T-Lymphozyten

Maligne: bösartig

Molekularbiologisch: die Erbsubstanz DNA und RNA betreffend

Monozyten: bestimmte weiße Blutkörperchen, auch Fresszellen genannt

Monotherapie: Behandlung mit nur einer Substanz

Mutation: Genveränderung. Mutationen, die nur im krebsartig veränderten Gewebe vorkommen, sind nicht erblich. Lediglich Mutationen, die in den Ei- und Samenzellen vorkommen, sind erblich.

µl: Mikroliter = ein millionstel Liter

PI3K: Phosphoinositid-3-Kinase. Dieses Enzym steuert in den B-Lymphozyten die Aktivierung, die Vermehrung und das Überleben der Zellen.

Prophylaxe: Vorbeugung

Prospektiv: in die Zukunft gerichtete Untersuchung mit anfangs unbekanntem Ergebnis

Randomisierung: Zufallszuteilung zu verschiedenen Armen einer Therapiestudie

Resistenz: Unempfindlichkeit

Richter-Transformation: Übergang der chronischen lymphatischen Leukämie in eine höher maligne Form, meist in ein diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL)

Serologisch: das Blutserum betreffend (wässriger Teil des Blutes nach Gerinnung)

Thrombozyten: Blutplättchen

T-Lymphozyten: T-Zellen; bestimmte weiße Blutkörperchen, die u.a. für die Abwehr von Virusinfektionen wichtig sind